



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56490 (13) U  
(51) МПК

A61K 31/341 (2011.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 31/43 (2011.01)

A61K 31/7048 (2011.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ЕРАДИКАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З *HELICOBACTER PYLORI*, У ДІТЕЙ

1

2

(21) u2010111620

(22) 30.09.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ЛУКАШУК ВІКТОР ДМИТРОВИЧ, ХОДАКІВ-СЬКА СВІТЛАНА ПЕТРІВНА, БОВКУН ОКСАНА АНАТОЛІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб ерадикаційного лікування хронічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori*, у ді-

тей, що включає призначення послідовної ерадикаційної терапії, який **відрізняється** тим, що як ерадикаційну терапію призначають впродовж 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2 рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день, а в подальшому 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2 рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день + кларитроміцин 10 мг/кг 2 рази/день, при цьому тривалість курсу лікування складає 10 днів.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме педіатрії, дитячої гастроентерології і може бути використана для лікування дітей з хронічним гастритом (ХГ), асоційованим з *Helicobacter pylori* (Hr).

Ерадикаційна терапія включена в міжнародні стандарти лікування хронічного гастриту, асоційованого з Hr [1]. Не існує окремих показань для проведення ерадикаційної Hr терапії у дітей та підлітків - її проводять аналогічно як у дорослих з урахуванням вікової дози лікарських препаратів. Показник ефективності 7- або 10-денної стандартної потрійної терапії (інгібітор протонної помпи (ІПП) + 2 антибіотики) за останні роки знизився (є меншим від 80 %), а результативність можна покращити в середньому на 12 %, якщо продовжити тривалість лікування до 14 днів [2]. Аналогічні низькі результати потрійної терапії були підтверджені в порівняльних дослідженнях з послідовною ерадикаційною терапією [3].

В протоколі лікування хронічного гастриту у дітей зазначено: при ХГ, асоційованому з Hr, призначають ерадикаційну терапію - потрійна чи квадротерапія. Варіанти потрійної терапії (курс лікування - 7 днів):

1. Де-нол дітям до 12 років 120 мг 3 рази на добу, старше 12 років - 240 мг 3 рази на добу.

Кларитроміцин - 250 мг 2 рази на добу.  
Амоксицилін (флемоксин) - по 250-500 мг 2 рази на день.

2. Де-нол - по 120-240 мг 3 рази на день.

Метронідазол - по 250-500 мг 2 рази на день.

Амоксицилін (флемоксин) - по 250-500 мг 2 рази на день.

При неуспішній ерадикації Hr використовують другу лінію лікування - квадротерапія (курс лікування - 7 днів):

- Де-нол - по 120-240 мг 3 рази на день;

- Амоксицилін (флемоксин) - по 250-500 мг 2 рази на день;

- Кларитроміцин (клацид) - по 250 мг 2 рази на день;

- Метронідазол - по 250-500 мг 2 рази на день (або фуразолідон).

Продовжується пошук ефективних схем ерадикаційної терапії, оскільки для Hr властива виражена здатність до мутацій і виникнення резистентності до антибіотиків [4].

При створенні перших схем ерадикаційної терапії, враховуючи вірогідність виникнення природних резистентних мутантних штамів, використовували антибіотики з урахуванням низького показника спонтанних мутацій у фенотипі резистентних бактерій задля зниження кількості бактерій з

(13) U  
(11) 56490  
(19) UA

низьким потенціалом мутацій (препарат вісмуту), що було теоретичним підґрунтям ерадикаційних комплексів - потрійна та квадротерапія [5]. Первинна стратегія ерадикаційної терапії за останні 10 років суттєво не змінилась, хоча і запропоновано багатообіцяючі альтернативи. В даний час у всьому світі широко застосовується потрійна терапія (антисекреторний препарат, амоксицилін та кларитроміцин), яка й далі залишається стратегією першої лінії ерадикаційного Нр-лікування з тривалістю 7-10 днів [6]; в Європі перевагу надають тривалості 7 днів.

Італійські дослідники отримали хороші результати від використання послідовної схеми ерадикаційної терапії у дітей. Зазначена методика лікування базується на послідовному застосуванні відомих лікарських препаратів і відрізняється від традиційних схем ерадикаційної терапії неодноразовим призначенням їх. Послідовна ерадикаційна Нр терапія є основною інновацією для лікування хронічної гастродуоденальної патології (ХГДП), асоційованої з Нр.

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється є застосування методики послідовної ерадикаційної терапії, що включає спочатку 5-денний подвійний комплекс (ІПП+амоксицилін), а в наступні 5 днів - потрійна терапія (ІПП+тінідазол+кларитроміцин). Курс лікування - 10 днів. Розробники методики послідовної ерадикаційної терапії перевагу віддали ІПП і тінідазолу. [7]

Недоліками застосування даних препаратів у дітей є: тінідазол складає суттєве медикаментозне навантаження на організм дитини; крім того, ІПП можна застосовувати дітям у віці понад 12 років. Негативні ефекти надмірної кислотосупресивної терапії у дітей можуть бути особливо значимими - підвищується ризик виникнення у дітей гострого гастроентероколіту та кластеризованої інфекції: ІПП підвищують її ризик в 3 рази, а  $H_2$  - блокатори рецепторів гістаміну - в 2 рази.

Задача корисної моделі полягає у підвищенні ефективності лікування хронічного гастриту, асоційованого з Нр, у дітей за рахунок зниження медикаментозного навантаження на організм дитини та зниження негативних ефектів кислотосупресивної терапії.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, полягатиме в поступовому зниженні кислотної продукції та забезпечення високого показника ерадикації Нр (92-93 %). При цьому не виникає бактеріальної резистентності. Крім того, потрійна терапія на основі амоксициліну може запобігти вторинній резистентності до кларитроміцину.

Поставлену задачу досягають тим, що у відомому способі, що передбачає призначення послідовної ерадикаційної терапії, згідно корисної моделі як ерадикаційну терапію призначають впродовж 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2 рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день, а в подальшому 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2 рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день + кларитроміцин 10 мг/кг 2 рази/день, при цьому тривалість курсу лікування складає 10 днів.

Відмінною особливістю способу є те, що запропонована схема включає ранітидин -  $H_2$  - гістаміноблокатор, який доцільніше призначати в дитячому віці. Антисекреторний ефект  $H_2$ -блокаторів гістаміну обумовлений безпосередньою блокадою гістамінозалежних рецепторів стимуляції продукції хлористоводневої (шлункової) кислоти, тоді як інгібітори протонної помпи пригнічують кінцевий етап виділення соляної кислоти парієтальною клітиною, тому що незворотно інактивують фермент  $H^+/K^+-ATP$ азу. Надмірна кислотосупресивна терапія підвищує рівень мікробної контамінації шлунка.

Застосування 10-денної послідовної ерадикаційної терапії, що включає дві 5-денні складові - початкову подвійну терапію з подальшим продовженням її з приєднанням кларитроміцину в наступні 5 днів, забезпечує високий показник ерадикації Нр у дітей (93 %) і найменші негативні ефекти від цієї терапії.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Дітям з діагнованим хронічним гастритом, асоційованим з Нр-інфекцією в період загострення призначають послідовну ерадикаційну терапію: 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день, а в подальшому 5 днів ранітидин 2-4 мг/кг 2 рази/день + амоксицилін 130 мг/кг 3 рази/день + кларитроміцин 10 мг/кг 2 рази/день. Тривалість курсу лікування складає 10 днів.

Приклад конкретного виконання запропонованого способу:

Дівчинка А., 10 років (медична карта №) знаходилась на лікуванні в ДКП № 3 з 15.04.10 по 25.05.10 р. з діагнозом: хронічний гастродуоденіт (поверхневий гастрит, поверхневий дуоденіт) з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка, стадія загострення.

Дані лабораторно-інструментальних методів дослідження: при проведенні лабораторних досліджень істотних змін не виявлено. ФЕГДС: Еритематозна гастродуоденопатія, еритематозна дуоденопатія.

Інтрагастральна рН-метрія: В базальному періоді гіперацидність, кислотонейтралізуюча функція декомпенсована. УЗД: Без патологічних змін. При морфологічному дослідженні біоптата слизової оболонки шлунка (СОШ) - тіла і антрального відділу шлунка була відмічена висока - III ступінь активності хронічного гастриту. В слизовій оболонці ДПК (СОДПК) також були відмічені ознаки запальної інфільтрації. Інфекцію Нр встановлено за допомогою гістологічного і серологічного методів дослідження.

Результати лікування: больовий синдром та диспепсичні явища зникли на 3-й день захворювання. Пальпаторна болючість в епігастральній ділянці зникла на 4-й день лікування. Дівчинку виписано з лікарні на 10-й день госпіталізації. Через 1 місяць після лікування під час ФЕГДС у дівчинки були відсутні ознаки запалення органів гастродуоденальної зони. При проведенні інтрагастральної рН-метрії реєстрували нормальну кислотоутворюючу функцію шлунка на фоні декомпенсованої кислотонейтралізуючої функції шлунка. Гістологічне дослідження СОШ та СОДПК: у СОШ фундаль-

ного і антрального відділу після лікування була встановлена помірна інфільтрація, в СОДПК запальна інфільтрація була відсутня.

Таким чином, запропонованим способом лікування - застосування ранітидину, амоксициліну, кларитроміцину в зазначеній схемі забезпечує високий показник ерадикації Нр.

Спосіб апробовано в ДКЛ № 3 м. Києва з високим показником ерадикації Нр і рекомендовано до широкого впровадження.

#### Література:

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Moran C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut*. - 2007. - 56. - P. 772-781.

2. Nakayama Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti-Infect Therapy* 2004; 2:599-616.

3. De Francesco V, Delia VN, Stoppino V, Amoruso A, Muscatiello N, Panella C, Ierardi E. Effectiveness and pharmaceutical cost of sequential treatment for *Helicobacter pylori* in patients with non-

ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:993-998.

4. Исаков В.А. Маастрихт-3 2005:.. Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов //Экспер. и клин, гастроэнтерол. - 2006. - № 1. - С. 78-83.

5. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 1272-1277.

6. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-117.

7. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magista AM, Boscarelli G, Piscitelli D, Amoruso A, Di LA, Miniello VL, Francavilla A, Cavallo L, Ierardi E. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-1419.